

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-201799

(43)Date of publication of application : 22.07.2004

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 2002-372696

(71)Applicant : NIIGATA TLO:KK

(22)Date of filing : 24.12.2002

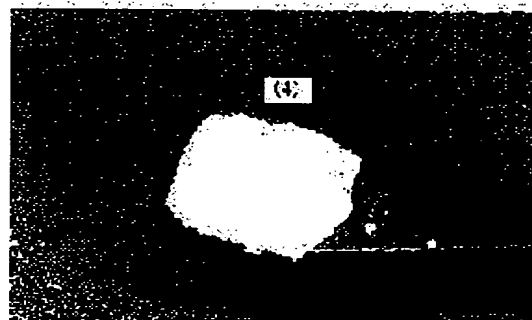
(72)Inventor : OKUDA KAZUHIRO

## (54) COMPOSITE BONE IMPLANTING MATERIAL FOR BONE DEFICIT IN ORAL CAVITY AND PERIODONTAL TREATMENT METHOD

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To perform periodontal treatment using bone implanting material exhibiting bone regeneration by an additional osteoinduction effect to an osteoconduction effect for an alveolar bone deficit derived from the periodontal disease.

**SOLUTION:** Sodium alginate 2 and bone prosthesis implanting hydroxyapatite 3 are mixed with platelet-rich plasma 1 to be shaped into a gel-like composite 4 easy to plug in the bone deficit part.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-201799

(P2004-201799A)

(43) 公開日 平成16年7月22日(2004.7.22)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61L 27/00

F 1

A61L 27/00

F

テーマコード(参考)

4C081

A61L 27/00

G

A61L 27/00

J

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2002-372696(P2002-372696)

(22) 出願日 平成14年12月24日(2002.12.24)

(71) 出願人 802000019

株式会社新潟ティーエルオー

新潟県新潟市五十嵐2の町8050番地

(72) 発明者 奥田一博

新潟県新潟市平島2丁目8番地8

Fターム(参考) 4C081 AB04 AB06 BA12 CD041 CD28

CD34 CF031 DA12 DC12

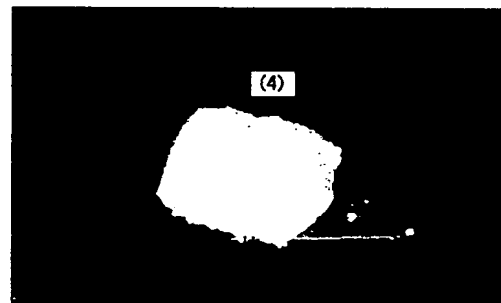
(54) 【発明の名称】 口腔用骨欠損複合型骨移植材及び歯周治療法

(57) 【要約】

【課題】歯周疾患由来の歯槽骨欠損に対して、骨伝導効果に対して新たに骨誘導効果による骨再生を発揮出来るようにした骨移植材を作り、これを用いた歯周治療を行うこと。

【解決手段】多血小板血漿(1)に対してアルギン酸ナトリウム(2)および人工骨移植材ハイドロキシアパタイト(3)を混合して、骨欠損部に填塞しやすいゲル状の複合体(4)の形状を賦型することにより解決することができる。

【選択図】図9



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

多血小板血漿（１）と、アルギン酸ナトリウム（２）と、担体としてのハイドロキシアパタイト（３）を混合した口腔用骨欠損複合型骨移植材（４）。

**【請求項 2】**

上記多血小板血漿（１）とアルギン酸ナトリウム（２）とハイドロキシアパタイト（３）の混合比率は重量比で、１：４００～２０００：２０００～４０００とした請求項１の口腔用骨欠損複合型骨移植材。

**【請求項 3】**

請求項１及び請求項２に記載の口腔用骨欠損複合型骨移植材を用いた、歯周疾患を治療する歯周治療法。 10

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、歯周疾患により失われた歯槽骨欠損を効果的に再生させるための骨移植材に関するものである。

**【0002】****【従来の技術】**

歯周病由来の骨欠損に対して、従来より骨伝導効果による骨再生を期待して合成人工骨移植材（ハイドロキシアパタイト顆粒）を填塞する方法がとられてきた。ハイドロキシアパ 20  
タイト顆粒は骨ミネラルの主成分をなすものであり、優れた生体親和性と生物学的安全性を有している。移植に伴う炎症・免疫反応を起こすことはなく、組織学的には非刺激性の生物学的フィラー・スペーサーであり、顆粒形状のため骨欠損への填塞操作性は優れている。

**【0003】**

しかしながら、骨欠損形態によっては滞留性に乏しく創面が閉鎖する前に移植材が流出し易いこと、さらに滞留できた移植材には骨伝導効果はあるが骨誘導効果が無いために新生骨の再生効果は患者自身および罹患部位の治療能力に依存する部分が多いこと等の理由から、その効果にばらつきが生じ易かった。

なお、本発明に関連のある公知例として特開平６－１１６１１４号、特開平７－４９８号 30  
、特開平７－１７８７６号、再公表特許ＷＯ９８／４４９５０号なるものがあるが、本願と構成と狙いが異なるものである。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、骨誘導能を保持してかつ、骨欠損部に滞留性のある骨移植材を提供することにある。

**【0005】****【課題を解決するための手段】**

増殖因子（ＴＧＦ－ $\beta$ ， ＰＤＧＦ）の含まれている多血小板血漿（１）を自己の血液から分離させて用いることにより、骨伝導効果を越えた骨誘導効果を持たせる。 40

アルギン酸ナトリウム（２）を、フィブリンの形成・促進により滞留性を持たせることと血小板からの脱顆粒を生じさせ多血小板血漿から増殖因子を放出させるという理由から混合する。

これらをハイドロキシアパタイト（３）と混合させることにより、骨欠損部へ填入・移植しやすい形状と粘度を有した骨移植材（４）を作製する。

**【0006】****【発明の実施の形態】**

本発明の骨子は、多血小板血漿 ＰＲＰ（Ｐｌａｔｅｌｅｔ－Ｒｉｃｈ Ｐｌａｓｍａ）（１）、アルギン酸ナトリウム（２）、ハイドロキシアパタイト（３）から構成される口腔用骨欠損複合型骨移植材（４）を作ることにある。 50

以下、本発明の実施の形態を説明する。

【0007】

多血小板血漿PRP（図1）の作製は、遠心分離器を用いる（図2）。自己血を8.5cc採取し（図3-1）、凝血を避けるために採血後の試験管をゆっくりと30度程度の傾きで左右に3-4回傾ける（図3-2）。

遠心分離器にセットして2000~2400回転、10~15分間回転することにより（図3-3）、二層に分離させる（図3-4）。上層の半透明層には血漿が含まれ、下層の赤色層には赤血球、白血球、血小板からなる細胞成分が含まれている。赤色下層の最上部から上、約1mmほどのところまで吸い上げて、下層部は廃棄する。この残りのものを再び遠心分離器にセットして3000~3600回転、10~15分間回転することにより

10

（図4-1）、二層に分離させる。二層の境界部には赤い線がみられるが、これより上層には無血小板血漿、下層には多血小板血漿が得られる（図4-2）。上層部無血小板血漿を境界部の赤線より約2mmほど下までゆっくりと吸い上げ（図4-3）て廃棄し、最終的には下層部に残った多血小板血漿を約0.6ml回収する（図4-4）。

【0008】

上記の方法で作製されたPRP中には、未濃縮の血漿と比較して血小板数： $25.7 \pm 4.6 \rightarrow 70.9 \pm 21.6 \times 10^4 / \mu l$ と約2.8倍、 $TGF-\beta$ ： $41.6 \pm 11.4 \rightarrow 140.9 \pm 53.5 \text{ ng/ml}$ と約3.5倍、 $PDGF$ ： $51.8 \pm 33.4 \rightarrow 182.0 \pm 75.5 \text{ ng/ml}$ と約4.4倍の濃縮率になる。

【0009】

20

さらに、前記の方法で作製された多血小板血漿中の血小板数と各増殖因子の濃度との散布図を描くと、PRPにおいて両者間で有意な相関が得られた（図5、6）。

【0010】

アルギン酸ナトリウム（図7）はフィブリンの形成・促進により血小板の脱顆粒を生じさせ、多血小板血漿から細胞増殖因子を放出させることが分かり、さらに、強力な止血栓形成作用により液状多血小板血漿の凝集反応を生じさせて滞留性のある状態へ誘導できることが判明し、本発明ではこれを用いる。

【0011】

担体としては、スポンジ状、ゲル状、フェルト状、などの形態が考えられたが、三次元的に複雑な形態の骨欠損スペースを確実に充足するためには、ハイドロキシアパタイト顆粒がよい。

30

【0012】

次に、口腔用骨欠損複合型骨移植材の作製方法について説明する。多血小板血漿250 $\mu l$ に対してアルギン酸ナトリウム0.1gを加えると凝固してゲル状になる。これを（図8）に示すように人工骨移植材ハイドロキシアパタイト顆粒0.5gと混和して形状を賦形して移植材を完成した（図9）。

【0013】

ハイドロキシアパタイト顆粒に対して、多血小板血漿とアルギン酸ナトリウムの混合割合を変えて試験したところ、多血小板血漿1に対して、アルギン酸ナトリウムは400~2000、ハイドロキシアパタイトは2000~4000の範囲で混合するのが適切であることを確認した。

40

【0014】

【実施例】

以下に、本発明について一実施例を挙げて説明するが、適応する骨欠損形態については、これらに何ら限定されるものではない。

【0015】

ブラークコントロール、および咬合調整、固定を含む歯周基本治療が、徹底されたうえで、再生手術の適応となる部位を選択する（図10）。

【0016】

当該部位の前後1歯程度離れた距離から歯肉溝切開を入れ全層歯肉弁を形成して丁寧に剥

50

離する。

【0017】

明視野にて歯石、不良肉芽組織を徹底的に搔爬して骨欠損部を明示して止血を確認する（図11）。

【0018】

多血小板血漿＋アルギン酸ナトリウム＋ハイドロキシアパタイト複合型骨移植材を充填して緊密に縫合後、歯周包帯を施す（図12，13）。

【0019】

1週間目に抜糸して（図14）、再度、歯周包帯をして2週目に包帯を除去する。4週目あたりから丁寧に歯間ブラシを開始して6か月目に再評価を行った（図15）。

術前と比較して、明らかに付着の獲得とX線不透過性が増加・充進しており予後は良好であることを確認した（図16）。

【0020】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば従来の骨伝導効果のみに対して、新たに骨誘導効果を発揮できるようにした骨移植材を作り、これを用いた歯周治療を施すことにより治療が効果的に行われるようになった。

【図面の簡単な説明】

【図1】多血小板血漿の定義図。

【図2】遠心分離器を示す図。

【図3】多血小板血漿を回収する方法の説明図（1～4）。

【図4】多血小板血漿を回収する方法の説明図（5～8）。

【図5】血小板数とPDGF-AB濃度との散布図。

【図6】血小板数とTGF-β1濃度との散布図。

【図7】アルギン酸ナトリウムを示す図。

【図8】多血小板血漿250μl（1）に対してアルギン酸ナトリウム0.1g（2）および人工骨移植材ハイドロキシアパタイト0.5g（3）の割合で混合する方法を示す図。

【図9】ゲル状の複合型骨移植材（4）が完成した図。

【図10】歯周基本治療が徹底された後に、再生手術の適応部位を決定した方法を示す図

。【図11】全層歯肉弁の形成・剥離後、徹底的に搔爬して骨欠損部を明示して止血を確認した説明図。

【図12】多血小板血漿＋アルギン酸ナトリウム＋ハイドロキシアパタイト複合型骨移植材を充填した説明図。

【図13】縫合した時の説明図。

【図14】1週間目に抜糸、再度、歯周包帯をして2週目に包帯を除去した説明図。

【図15】移植後6か月目に再生効果を評価した説明図。

【図16】移植後の経過は良好であることを示す説明図。

【符号の説明】

- 1 多血小板血漿
- 2 アルギン酸ナトリウム
- 3 ハイドロキシアパタイト
- 4 複合型骨移植材

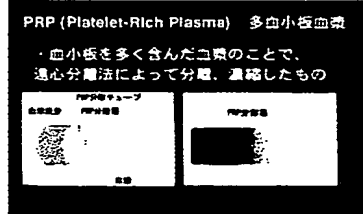
10

20

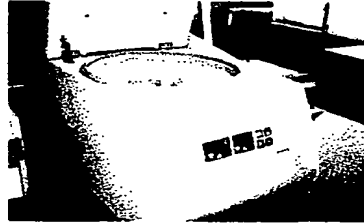
30

40

【図 1】



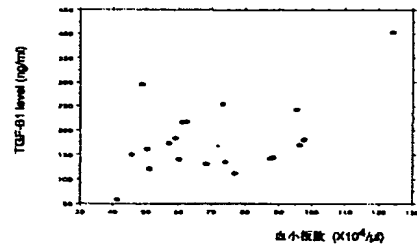
【図 2】



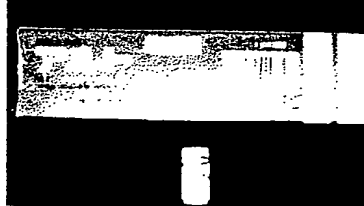
【図 3】



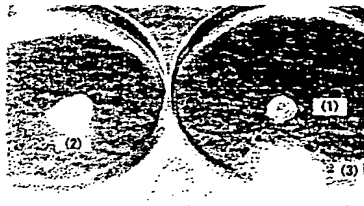
【図 6】



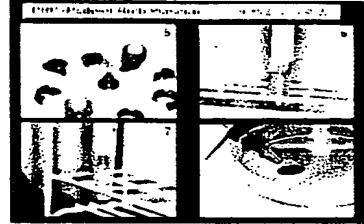
【図 7】



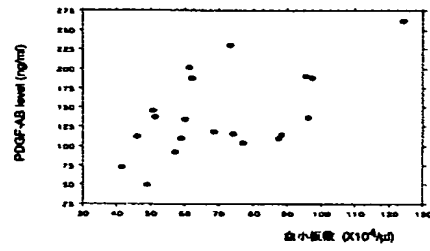
【図 8】



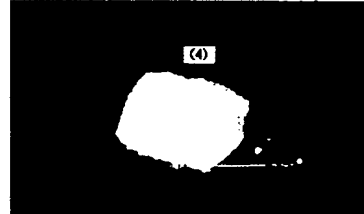
【図 4】



【図 5】



【図 9】



【図 10】



【図 11】



【図 12】



【図 13】



【図 14】



【図 15】



【図 16】

Gr	0	0	0	1	0	1
LA I	5	2	4	5	3	2
Pa I	5	2	4	5	3	2
Pa f	6	1	3	8	6	4
LA f	6	3	4	5	7	4
KG	2	2	2	2	2	2
Mo	0	0	0	0	0	0
	4	5	6	7	8	9



手術前



手術後6か月